Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Ceelen.

Über das heterotopische Vorkommen von Lymphknötchen, ihre Histogenese und ihre funktionelle Bedeutung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 5. August 1937

von

Charlotte Melches

aus Neustadt/Kreis Worbis

Bonn 1939
Anton Brand.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Ceelen
Korreferent: Prof. Dr. Stöhr

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALT

	Seite:
Einleitung	
Der morphologische Aufbau der Lymphknötchen.	6
Die genetischen Zellbeziehungen in der Literatur	10
Die Funktion der Keimzentren in der Literatur	13
Eigene Untersuchungen.	18
Auswertung der Befunde.	25
Zusammenfassung.	32

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546404_0033

In den letzten Jahrzehnten sind zahlreiche Arbeiten über das lymphatische Gewebe, insbesondere über die Histogenese und funktionelle Bedeutung der Flemmingschen Sekundärknötchen erschienen. Das lymphatische Gewebe ist nach der heute herrschenden Anschauung von einem retikulären Grundgewebe aufgebaut, in dessen Maschen Lymphocyten eingelagert sind. Aschoff fordert zur Diagnose eines lymphatischen Gewebes das Vorhandensein von Sekundärknötchen und spricht bei Fehlen derselben von lymphoidem Gewebe. Nach Heudorfer und Maximow kann entweder das lymphatische Grundgewebe als einzige Gewebsformation (von Albertini) das lymphatische Grundgewebe bilden, oder aber es sind in dasselbe die sogen. Sekundärknötchen Flemmings als Gewebsmodifikation eingelagert.

In seiner grundlegenden Arbeit über die Regeneration der Gewebe hat Flemming zum ersten Mal die von ihm als Sekundärknötchen bzw. als Keimzentren bezeichneten Gebilde eingehend beschrieben. His hatte vor Flemming schon in Bezug auf diese Gebilde von Vakuolen und Brücke von einem trüb-weißlichen zentralen Fleck in den Rindenknoten und in den Peyerschen Drüsen gesprochen (zit. nach Flemming). Flemming faßte die Keimzentren „als fluktuierende Gebilde auf, welche temporär auftreten, aus kleinen Anfängen wachsen und sich nach verschieden langem Bestehen wiederum verkleinern und verlieren können."

Er bezeichnet sie als „Ansammlung von Zellen mit größeren Kernen als in den anderen Teilen des lymphoiden Gewebes und mit relativ reichlicher Zellsubstanz, sodaß die Kerne ziemlich auseinandergerückt erscheinen". Flemming stützt seine Hypothese von der Fluktuenz der Knötchen auf die „äußerst ungleiche Größe und die vielfach ganz regellose Verteilung derselben; und es spricht seiner Ansicht nach auch nicht die besondere Anordnung der Kapillarnetzes innerhalb des Follikels gegen die Labilität desselben: „Es scheint mir die Annahme völlig zulässig, daß an der Stelle eines Lymphknotens, wo sich ein Keimzentrum bildet, die zugehörige Anordnung der Kapillaren erst mit diesem entsteht, und daß sie eventuell mit ihm

untergehen kann". Hellman glaubt, die Sekundärknötchen da erwarten zu müssen, wo die stärksten reaktiven Vorgänge stattfinden, d. h. wo das stärkste Giftangebot herrscht. Maximow, der mit Heudorfer die Sekundärknötchen als Verdichtung des lymphatischen Grundgewebes auffaßt, die ohne scharfe Grenze in das letztere übergehen können, macht in Bezug auf den wechselnden Ort ihrer Entstehung eine Einschränkung, indem er annimmt, daß sie mit besimmten Endverzweigungen der Arterien verbunden zu sein scheinen.

Heiberg läßt die Knötchen an Orten des stärksten Lymphocytenunterganges entstehen.

Die Lymphknötchen sind auf der Höhe ihrer Funktion wohl umschriebene Gebilde und scharf gegen das umgebende Gewebe abgesetzt. Sie bestehen aus kleinen Lymphocyten, die in der Peripherie dichtgedrängt zu mehreren konzentrischen Reihen gelagert sind. Dieser Lymphocytenwall umgrenzt scharf das helle, aus mittelgroßen und großen Lymphocyten bestehende Zentrum. Die großen Lymphocyten besitzen einen schmalen basophilen Protoplasmaleib und einen hellen, abgerundeten oder ovalen Kern mit feinem Chromatingerüst, der 1 bis 2 Nukleolen enthält und und von einem hellen perinukleären Hof umgeben ist. In der Literatur findet man wechselnde Angaben über Größe und Form des Protoplasmaleibes und des Kerns und über die Affinität des Protoplasmas zu basischen Farbstoffen; im allgemeinen handelt es sich wohl nur um graduelle Unterschiede, die vielleicht als Ausdruck wechselnden funktionellen Zustands der Zellen aufzufassen sind. Kleine Lymphocyten sind im Keimzentrum unter andern von Maximow und Downey und Weidenreich beschrieben; letztere fanden alle Übergänge von großen zu kleinen Lymphocyten, während Marchand gerade in der scharfen Begrenzung des Lymphocytenwalls gegenüber dem Zentrum eine Hauptschwierigkeit für die Entstehung der kleinen Lymphocyten aus den Keimzentrumszellen sah. Ebenso betonen den Befund von Pasmazellen vom Marschalkoschen Typus Downey und Weidenreich in den Keimzentren, während Sternberg sie nur rund um den Lymphocytenring gelagert sah. Leukocyten sind als Ausdruck einer entzündlichen Reizung in den Keimzentren schon von Flemming beobachtet, 1893 von Czer-

mack bestätigt und später wieder in nachdrücklichster Weise von Hellman hervorgehoben worden, der während einer Poliomyelitisepidemie bei zahlreichen Obduktionen und histologischen Organuntersuchungen eine Massenentwicklung von Sekundärknötchen in Milz und Lymphdrüsen fand, die neben dem Vorhandensein zahlreicher Leukocyten alle Zeichen entzündlicher Reizung (Hyperämie, Blutung, Oedem, Nekrosen) in den Keimzentren aufwiesen, Bilder, wie sie vorher schon bei Diphtherie von Bulloch und Schmorl beschrieben worden waren. Hellman glaubt sagen zu dürfen, „daß ähnliche Veränderungen nicht selten in solchen Fällen auftreten, wo das lymphoide Gewebe auf einen infektiösen oder toxischen Reiz mit einer die Sekundärknötchen umfassenden stärkeren Hyperplasie reagiert".

Phagocytotische Vorgänge sind von allen Untersuchern in den Keimzentren bestätigt.

Auf Grund von, besonders in den letzten Jahren festgestellten, wechselnder cytologischer Zusammensetzung der Lymphknötchen und besonders ihrer Keimzentren kamen die Autoren zu einer Einteilung derselben, die durch das verschiedenartige Aussehen gegeben schien.

Schon Flemming hatte erwähnt, daß Keimzentren in den Lymphknötchen fehlen können, eine Tatsache, die Groll und Krampf veranlaßte von soliden Knötchen zu sprechen, d. h. von solchen, die nur aus kleinen Lymphocyten aufgebaut sind und sowohl Anfangs- wie Endstadium der Entwicklungsreihe darstellen können. Daneben beschrieben sie die eigentlichen Flemmingschen Keimzentren und die sogen. epitheloiden Zentren. Letztere setzen sich aus konzentrisch angeordneten, zwiebelschalenartig umeinander gelagerten großen Zellen mit hellen, längsovalen Kernen zusammen und stellen nichts anderes als vergrößerte Reticulumzellen dar, die, da Lymphoblasten fehlen, besonders deutlich hervortreten, während die weiter beschriebenen hyalinen Zentren aus nach van Gieson rot gefärbten Massen bestehen, die sehr kernarm sind. Alle diese Typen gehen häufig ineinander über.

Auch von Albertini kam auf Grund seiner Bestrahlungsversuche zu einer Einteilung der Lymphknötchen. Nach ihm können durch

zentrale Anhäufung von Lymphoblasten aus soliden Knötchen Keimzentren entstehen, durch Rückbildung auf verschiedenen Wegen kann sich wiederum ein solides Knötchen bilden. Auch nach diesem Autor können durch analoge Vorgänge, wie sie von Groll und Krampf beschrieben worden sind, epitheloide und hyaline Knötchen hervorgehen, die durch Auflösung ihrer Zentren wieder solide Knötchen ergeben. Diese Annahme wurde von Ehrich bestritten, der die Möglichkeit der Rückbildung von Flemmingschen Sekundärknötchen zu soliden und ebenso die umgekehrte Entwicklung ablehnte. Der von ihm neu geschaffene Begriff, das Pseudosekundärknötchen, ist für unsere Untersuchung nicht von Bedeutung.

Auch Maximow unterscheidet zwei Knötchenformen, einmal die aktive Form, die dem Flemmingschen Knötchen entspricht, und dann die sogen. Ruheform, die mit den Überganszentren Ehrichs identisch ist, die Auflösungsstadien darstellen. Sie haben keine eigentliche Funktion und zeigen alle Übergänge zum diffusen lymphoiden Gewebe.

Hellman hielt die von ihm und vor ihm von anderen Autoren gefundenen zyklischen Veränderungen in den Sekundärknötchen durch die verschieden starke Giftwirkung auf dieselben bedingt. Bei geringer Giftwirkung hat man eine produktive Veränderung, bestehend in Vergrößerung und Wucherung der fixen Gewebselemente, ferner als Reaktion von seiten der Gefäße Anschwellung der Endothelien und Wucherung der Gefäße zu erwarten. Stärkere Giftwirkung löst Bilder entzündlichen Charakters aus. Es kann dabei bis zu Geschwüren und Abszeßbildungen in den Knötchen kommen, während hyaline Klumpen und Schollen, fibrös verdickte Bindegewebsstränge, hyalinisierte Gefäße innerhalb der Sekundärknötchen als Ausdruck eines chronischen Verlaufs der entzündlichen Reizung aufzufassen sind.

Ein anderer regelmäßiger Bestandteil der Sekundärknötchen ist das reticuläre Grundgewebe, das lehrbuchmäßig „äußerst zart und fein ist, und meist erst nachweisbar, wenn man die Lymphzellen ausschüttelt“ (Sobotta). Rößle und Yoshida beschreiben die reticulären Fasern in den Keimzentren als äußerst spärlich, sie sind gewönlich

nicht ganz dünn „und die Armut an Fasern erweckt im Mareschpräparat so recht den Eindruck einer Brutstätte für Zellen".

Eine genauere Beschreibung des Fasergerüsts der Knötchen verdanken wir Orsòs. Er konnte auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen eine mehrschichtige Netzkapsel in den Knötchen um die Keimzentren feststellen, die „infolge der Anlagerung von vielen Reticulumzellen samt ihren Grundfibrillen so dicht sein kann, daß man sich schwer vorstellen kann, wie die Lymphocyten aus diesem Käfig hinausgelangen". In den Keimzentren fand Orsòs in Begleitung der Gefäße das meiste Bindegewebe. Die gröberen Bündel oder Fasern fehlten fast vollständig, „oder sie zeigen einen Zustand, den man nur an zerrissenen und verdrängten Bündeln zu sehen gewohnt ist". Orsòs konnte aber immer in einem Teile der Knötchen ein Gerüst feinster Grundfasern nachweisen. Der wechselnde Gehalt an Fasern in den Lymphknötchen erklärt sich durch einen ständigen Umbau des Gerüstes; denn infolge starker Zellvermehrung kommt es zu Zersprengung des ursprünglichen Gerüstes, das von den wuchernden Reticulumzellen dann wieder neu aufgebaut wird. „Es handelt sich wahrscheinlich um Destruktion eines ursprünglich kontinuierlichen, harmonisch geordneten Gerüstbezirks, welche durch die hier rasch einsetzende Wucherung der Zellen bedingt wurde."

Die Frage nach der Natur des Reticulums ist in der Literatur häufig erörtert worden. Eine Zusammenstellung der Auffassungen der älteren Autoren finden wir in der Arbeit von Ribbert über „Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen". Ribbert selbst hält nach seinen Untersuchungen daran fest, daß zu den retikulären Fasern Zellen gehören, die denselben nicht nur angelagert sind, sondern einen integrierenden Bestandteil bilden.

Rößle und Yoshida gauben, daß die Stützsubstanz nicht immer in Verbindung mit den Zellen steht, sondern ein von den Bildungszellen ausgeschiedenes Gerüst darstellt; eine Auffassung, die sie damit begründen, daß die Menge der zelligen Bestandteile in der ausgewachsenen Drüse nicht der Menge der Gitterfasern entspricht.

Hueck betont, daß „eine Selbständigkeit im Sinne von Unabhängigkeit der Fasern vom Protoplasma nach der heute wohl allgemein anerkannten Ansicht noch nicht gegeben ist".

Die Beziehungen zu kollagenen Fasern sind von Rößle und Yoshida dahin festgelegt, daß schon in normalen Drüsen ein Übergang von einer Faserart in die andere leicht zu sehen ist, eine Tatsache, die besonders an entzündlich veränderten Drüsen festzustellen ist. Auch nach Orsòs kann man die Umwandlung des Reticulums in faseriges Bindegewebe und bei pathologischen Zuständen auch die Rückverwandlung desselben beobachten. Ebenso betont Hueck, daß die Gitterfasern längst kollagen imprägniert sind, ehe es die Färbemethode nach van Gieson anzeigt.

Ein drittes Charakteristikum der Lymphknötchen ist die Gefäßversorgung, die von Flemming schon als eine besondere bezeichnet worden ist. Sie besteht nur aus Kapillaren.

Nach von Albertini zeichnen sich die Kapillaren durch die Form, durch den geraden Verlauf und durch die dichotomische Gabelung nach dem distalen Pol zu aus. Ein venöser Plexus umgibt die Knötchen und läßt die für das lymphatische Grundgewebe charakteristischen postkapillären Venen erkennen.

Über die genetischen Beziehungen der kleinen Lymphocyten zu den großen Lymphocyten, den Keimzentrumszellen einerseits und zu den fixen Zellen des Bindegewebes andererseits ist bis heute keine Einigung erzielt worden. In Bezug auf die Ontogenese ist die Herleitung der kleinen Lymphocyten aus mesenchymatischen Zellen fast allgemein anerkannt (Maximow, Downey und Weidenreich). Im postfetalen Leben sollen nach Angaben der einen Autoren die Lymphocyten sich aus den im Fetalleben gebildeten regenerieren (Jöst und Emshoff, Naegeli, Schridde u. a.), nach Anschauung anderer Autoren sollen auch im postfetalen Leben die fixen Zellen die Mutterzellen der Lymphocyten sein (Ribbert, Baumgarten, Downey und Weidenreich, Greggio, Herzog, Marchand, Borst usw.).

Flemming leitete auf Grund zahlreicher Mitosen in den freiliegenden Keimzentrumszellen die Lymphocyten von diesen ab, aber

er erwähnt schon die Möglichkeit, daß die Keimzentrumszellen aus dem Verbande gelöste Reticulumszellen sein könnten.

Im gleichen Jahre, 1885, schon wurden von Baumgarten die Mitosen den fixen Reticulumzellen zugesprochen. Nach ihm geht die physiologische Zellenneubildung in den Lymphdrüsen von diesen Zellen aus, gleichzeitig stellte er Übergänge zwischen Keimzentrumszellen und Reticulumzellen fest.

Auch Ribbert sieht in den fixen Zellen die Stammzellen der Lymphocyten, wenn er schreibt: „So möchte ich die Möglichkeit wieder mehr in den Vordergrund gerückt sehen, daß die einkernigen Wanderzellen in chronisch entzündeten Geweben zum großen Teil an Ort und Stelle aus den fixen Elementen entstanden sind.“ Nur hält Ribbert im Gegensatz zu Baumgarten die mitoschaltigen Zellen für Endothelien der Lymphsinus.

Borst machte schon 1897 auf die Wucherung der Endothelzellen bei Reizzuständen am Peritoneum aufmerksam und konnte bei Einheilung von Fischblasen in die Bauchhöhle feststellen, daß die kleinen und großen Mononukleären als Abkömmlinge von Gewebszellen aufzufassen waren. Bei einem Fall von Pseudoleukämie konnte er kein morphologisch unterschiedliches Verhalten zwischen den gewucherten Endothelzellen und den lymphocytären Zellelement beobachten.

Downey und Weidenreich fanden, daß sowohl die Lymphocyten wie die Reticulumzellen zur Bildung von Lymphocyten in Frage kämen.

Greggio leitete 1913 die Lymphocyten von den Adventitialzellen ab, während Marchand schon 1888 auf die Bedeutung überall im Gewebe vorkommender indifferenter Zellen hingewiesen hatte, die besonders unter pathologischen Verhältnissen imstande sind, die zuerst von ihm Leukocytoid, später Lymphocytoid genannten Elemente hervorzubringen. Die Bildung dieser Elemente ist nicht mit der ersten Entwicklung abgeschlossen, sondern das retikuläre Gewebe ist dauernd befähigt, solche Zellen zu bilden, es ist nach Marchand „als ein auf jugendlicher Stufe stehendes Mesenchymgewebe zu betrachten.“ In seinem Referat 1913 hatte derselbe Autor die Adventitialzellen als Bindegewebszellen besonderer Art bezeichnet,

„die in charakteristischer Weise die jungen Gefäßsprossen begleiten, sich innig an die älteren Gefäße in Form platter, in feiner Spitze auslaufender Zellen anlegen, also echte Adventitialzellen darstellen." Sie entsprechen im allgemeinen den Polyblasten Maximows, die dieser Autor aber auf ausgewanderte, im Gewebe seßhaft gewordene Lymphocyten zurückführt, die mit embryonalen Potenzen ausgestattet sind. Maximow fand seine Lehre von der hämatopoetischen Entwicklungsfähigkeit der Lymphocyten durch Versuche an Leukocyten des Kaninchenblutes im Explantat bestätigt. Er konnte beobachten, daß sich die Lymphocyten und Monocyten in 2 bis 3 Tagen in große amöboide, phagozytierende Elemente umwandeln, die seinen Polyblasten im Gewebe vollkommen entsprachen und fähig waren, bei Zusatz von Tuberkelbazillen zur Kultur die Epitheloidzellen und späterhin auch fibroblastenähnliche Formen zu liefern. Die Maximowsche Lehre hat in Deutschland wenig Anhänger gefunden.

G. Herzog kam bei seinen Versuchen über Einheilung von Fremdkörpern in die Bauchhöhle von Kaninchen zu der Anschauung, daß sich die Adventitialzellen durch Abspaltung aus den Endothelzellen der kleinen Gefäße bilden, und wir somit letzthin in ihnen die Stammzellen der Lymphocyten zu suchen haben. Ähnlich wie am Omentum des Kaninchens beschreibt Herzog Gefäßwandzellwucherung bei der Enzephalitis lethargica und läßt die von den Economo 1917 hervorgehobene lymphoide Zellanhäufung in den Gefäßscheiden aus ihnen über Adventitialzellen entstehen.

In seiner Arbeit über die Veränderung des Fettgewebes nach Transplantation vertritt Marchand später ebenfalls die Abstammung der Adventitialzellen aus Endothelzellen.

Sternberg nimmt im wesentlichen eine extravasale Entstehung der Lymphocyten im Granulationsgewebe an, teils sind sie nach ihm aus den Ribbertschen präexistierenden Lymphknötchen, teils aus den Marchandschen Adventitialzellen herzuleiten.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß wir entweder in den präformierten Lymphocyten und Ribbertschen Lymphknötchen oder in dem reticulären Syncytium, wozu nach Hueck die Adventitialzellen der kleinen Gefäße gehören, „da an dem reticulär-zelligen Charakter

der Kapillaradventitia nicht zu zweifeln ist," den Mutterboden für neuentstehende lymphatische Gewebe zu suchen haben.

Über die Funktion der Keimzentren ist bis in die letzte Zeit keine einheitliche Anschauung erzielt worden. Im wesentlichen gibt es zwei Auffassungen, die einen Autoren sehen mit Flemming in den Keimzentren die Bildungsstätten der Lymphocyten, die anderen sehen in ihnen Reaktionszentren, gebildet auf toxische oder infektiöse Reize hin. Die Flemmingsche Auffassung der Keimzentren als Bildungsstätten der Lymphocyten, die sich im wesentlichen auf die zahlreichen Mitosen in den Zentren gegenüber den seltener vorkommenden Mitosen im umgebenden lymphoiden Gewebe stützt, ist im Jahre 1921 durch Hellman widersprochen worden. Er hat die Untersuchungen Flemmings einer eingehenden Kritik unterzogen. In einer früheren Arbeit über die normale Menge des lymphoiden Gewebes beim Kaninchen in verschiedenen postfetalen Altersstadien hatte Hellman zwei Spitzen in der Entwicklungskurve des lymphoiden Gewebes nachweisen können. Eine Kurvenspitze im Alter von 10 Monaten und eine zur Zeit der Geschlechtsreife, und zwar traf die letztere Spitze für alle lymphoiden Gewebe zu, während die Spitze im Alter von 10 Monaten nur für die äußerlich sicht- und fühlbaren lymphoiden Gewebe Geltung hatte. Die Spitze zur Zeit der Geschlechtsreife fiel mit dem reichlichsten Vorkommen der Lymphocyten im Kaninchenblute zusammen, also schien die Tätigkeit des lymphoiden Gewebes in dieser Zeit in der Produktion von Lymphocyten zu bestehen. Die Tatsache, daß die stärkste Entwicklung des lymphoiden Gewebes im Alter von 10 Monaten nur die äußerlich gelegenen lymphoiden Gewebe betraf, z. B. die subepithelial sich befindenden Keimzentren in den Gaumenmandeln, veranlaßten ihn, die Funktion des lymphoiden Gewebes in diesem Alter mit einer lokalen Abwehrfunktion in Zusammenhang zu bringen. Gleichzeitig findet durch diese seine Feststellung die Funktion der Keimzentren eine neue Erklärung. Es war schon vor Hellman bekannt und ist durch ihn wieder betont worden, daß die Ausbildung der Keimzentren erst in den ersten Lebensmonaten bis ersten Lebensjahren stattfindet. Da Hellman nun die Sekundärknötchen bei den Kanin-

chen im Alter von 10 Monaten am kräftigsten und zahlreichsten ausgebildet fand, war er geneigt, sie in Beziehung zur lokalen Abwehrfunktion zu setzen. Nach der Theorie Flemmings ist das Fehlen der Keimzentren in den letzten Embryonalmonaten bei Vorhandensein einer Lymphocytenproduktion nicht zu erklären. Nach der Auffassung Hellmans von den Keimzentren als Reaktionszentren gegen infektiöse Stoffe wäre die Erklärung dafür darin zu suchen, daß der Organismus normalerweise erst nach der Geburt mit toxischen Stoffen und Bakterien in Kontakt kommt. Eine Bestätigung dieser Auffassung ist vielleicht durch den Befund von Sekundärknötchen, den Hellman bei einem Foeten mit kongenitaler Lues erheben konnte. gegeben. Durch eine gleiche Beobachtung von Heilmann wird diese Annahme gestützt. Die während einer Poliomyelitisepidemie erhobenen Befunde wertet Hellman im gleichen Sinne aus. Zur weiteren Stützung seiner Arbeitshypothese führt Hellman die von Marchand auf dem Pathologen-Kongreß 1913 besonders hervorgehobene Tatsache der scharfen Abgrenzung der Lymphocytenzone gegen das Zentrum an, „sodaß eine Neubildung der Lymphocyten aus den großen Zellen der Keimzentren tatsächlich schwer erkennbar ist." (Marchand.) Auch die von Naegeli u. a. betonte Tatsache, daß bei einer großen Anzahl von Infektionskrankheiten die Sekundärknötchen in Größe und Zahl vermehrt sind, während es zu gleicher Zeit zu einer Lymphopenie im Blute kommt, glaubt Hellman besser mit seiner Annahme, daß die Keimzentren „Reaktionszentren zum Schutze gegen in das lymphoide Gewebe eindringende Reizstoffe (Bakterien und andere toxische Körper)" sind, in Einklang bringen zu können.

Groll und Krampf, Anhänger der Flemmingschen Lehre, sehen in den neuerdings immer wieder beschriebenen und von ihnen bestätigten regressiven Umwandlungen in den Sekundärknötchen Involutionsvorgänge, die in hohem Alter, bei schlechtem Ernährungszustand und bei länger dauernden Krankheiten auftreten, die im Zusammenhang mit einer Einschränkung, bzw. Einstellung der Lymphocytenproduktion stehen.

Nach Heiberg sind die Keimzentren Reaktionszentren, deren Zellen die Aufgaben haben, Lymphocyten zu vernichten und zu phagocytieren, „von denen man annehmen muß, daß sie beschädigt sind und Stoffe von Entzündungsherden mit sich führen, die der Organismus zur Selbstverteidigung dann wieder bestrebt ist zu vernichten."

Auch Heilmann sieht in den Keimzentren nicht Brutstätten der Lymphocytenbildung, sondern faßt sie einerseits als Phagocytosezentren für untergehende Lymphocyten auf und betont andererseits ihre immunisatorische Tätigkeit, da er die Keimzentren entweder durch Reaktionsformen der Lymphocyten, die durch nekrobiotische Vorgänge zerfallen können oder durch gewucherte reticuloendotheliale Elemente, die reichlich „tingible Körperchen" enthielten, dargestellt fand.

Einen vermittelnden Standpunkt zwischen Flemming und Hellmans Auffassung nehmen Nordmann, Goßmann und Wätjen ein. Nordmann konnte bei seinen vergleichenden Untersuchungen an Aorten- und Gekröselymphknoten die Armut der ersteren an Keimzentren feststellen, während der Reichtum der letzteren an Keimzentren auffallend war, ein Befund, der bei der engen Beziehung der Gekröselymphknoten zum Magen-Darmkanal kein zufälliger sein kann. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß Kuczynski eine besonders starke Entwicklung von lymphoblastischen Gewebe bei eiweißreicher Ernährung fand. Nordmann kommt auf Grund seiner Befunde zu der Anschauung von einer doppelten Funktion der Keimzentren. Einerseits sind sie als Brutstättten der Lymphocytenbildung, andererseits sind sie bei ihrer Neigung, früh zu reagieren, als Reaktionszentren aufzufassen.

Goßmann betont noch einmal — wie vorher schon Nordmann —, daß ein Lymphknoten nicht dem anderen gleichzusetzen ist, „wenn sie auch nicht verschiedene Aufgaben haben, so haben sie doch verschiedene Stoffe zu verarbeiten." Für Goßmann war für die Grade der Lymphknotenfunktion die Stärke der Aufsaugungsleistung maßgebend, doch konnte er keine Gesetzmäßigkeiten zwischen dem Vorhandensein von Sekundärknötchen und den verschie-

denen Resorptionsgraden konstatieren. In den Keimzentren fand er Speicherungsvorgänge nur in den Reticulumzellen, während die eigentlichen Keimzentrumszellen nicht an der Speicherung von Lipoidstoffen beteiligt waren, auch wenn sie wirklich vom Reticulum abstammten.

Wätjen hat 1925 die Reaktion des lymphatischen Gewebes nach Arsenapplikation beobachtet. Er beschrieb dabei eine Alteration der Keimzentren. Inmitten von Kerntrümmern befinden sich große, oft wie geschwollen aussehende, vesikulär-kernige Zellen, die, wie an Kernteilungsfiguren erkenntlich, Proliferationserscheinungen zeigen und eine rege phagocytäre Tätigkeit entwickeln. Es handelt sich um eine Reaktion des Stützgewebes. Nach Wätjen sind die Keimzentren auch nicht die alleinige Stätte der Lymphocytenproduktion, aber sie können auch in ihrer Eigenschaft als Reaktionszentren wichtige Herde für die Neubildung von Lymphocyten sein. Vor Wätjen hatte schon Heineke 1905 eine experimentelle Schädigung des lymphatischen Gewebes versucht. Er setzte Kaninchen, Meerschweinchen u. a. der Einwirkung von Röntgenstrahlen aus und konnte ausnahmslos eine Schädigung der Milz und der Lymphdrüsen feststellen. Dabei fiel ihm ein fast völliges Fehlen der Malpighischen Körperchen auf, die Lymphocyten in den Knötchen waren bis auf letzte Reste vollkommen verschwunden, die Lage der Knötchen war nur noch an der Gefäßverteilung und an der Anordnung des Stützgewebes erkenntlich. Auch Heineke hat schon dabei in den Knötchen eigentümliche große helle Zellen mit bläschenförmigem Kern, deutlichen Kernkörperchen und großem, stark eosingefärbten Protoplasmaleib beobachtet. Diese Zellen zigten eine herdförmige konzentrische Anordnung. Er bezeichnete sie auch als Epitheloidzellen, die in den Zentren auftraten, wenn die Lymphocyten zugrunde gingen. Später verloren diese Zellen ihren epitheloiden Charakter und wurden den Bindegewebszellen in Gestalt und Aussehen immer ähnlicher. Diese epitheloiden Zellen sind zuerst bei der Diphtherie in den Tonsillen beschrieben, aber sind weder für Diphtherie noch für Röntgenstrahlenwirkung spezifisch, sondern finden sich bei allen Zuständen, bei denen Lymphocyten in großer Zahl zugrunde gehen.

Von Albertini hat in Anlehnung an die Versuche von Heineke wieder Röntgenbestrahlungen von Tieren vorgenommen und ferner das lymphatische Gewebe nach Arseneinwirkungen untersucht. Er beabsichtigte damit, die Keimzentrumstheorien experimentell nachzuprüfen und gleichzeitig Aufschluß über die Regeneration des lymphatischen Gewebes zu erlangen. Er konnte feststellen, daß die auf das ganze lymphatische Gewebe gleichmäßig verteilt einwirkenden Röntgenstrahlen ebenso sehr das lymphatische Grundgewebe wie die Zentren schädigten, während die hämatogen einwirkenden Gifte (Arsen) eine elektive Schädigung der Zentren bewirkten. Diese selektive Schädigung ist nach von Albertini nicht als Ausdruck einer besonderen „Giftsensibilität" der Zellen des Zentrums aufzufassen, sondern als Ausdruck eines auf das Zentrum lokalisierten Giftangebotes. Von Bedeutung ist hier die eigene spezifische Gefäßversorgung der Knötchen. Von Albertini glaubte nun annehmen zu dürfen, daß die Flemmingschen Knötchen lokalisierte Zentren für die Filtration hämatogen zugeführter Gifte zum Schutze des umgebenden lymphoiden Gewebes sind. Er geht mit Hellman dahin einig, daß er in den Zentren der Lymphknötchen Orte bestimmter Reaktionen sieht, aber nicht mehr so weit, daß das lymphoide Gewebe eine Schutzmauer gegen in den Körper eindringende Bakterien und Giftstoffe darstellt. Nach ihm können diese reaktiven Vorgänge nicht den Gesamtorganismus schützen, sondern sind nur von lokaler Bedeutung.

Von von Albertini veranlaßt, hat Iseli die Arsenwirkung auf zentrenloses lymphatisches Gewebe untersucht und fand dabei eine diffuse Schädigung desselben, die bei Vorhandensein von Keimzentren ausblieb und sich dann exquisit auf die Zentren beschränkte. Er kommt zu der Überzeugung, „daß in der Tat den Zentren des lymphatischen Gewebes die Bedeutung einer Schutzeinrichtung für das umgebende lymphoide Gewebe gegenüber hämatogen zugeführten Giftstoffen zugesprochen werden muß." (von Albertini.)

Ehrich machte die regionären Lymphdrüsen von Kaninchen nach Injektion von Staphylococcenvaccine, Benzol-Olivenöl, Terpentinöl und Arsenöl in den Unterschenkel zum Gegenstand seiner

Untersuchungen. Bei allen Versuchen kam es erst auf der Höhe der lymphatischen Reaktion zur Ausbildung von Sekundärknötchen, während die Lymphocytose im Blute längst abgeklungen war. Ehrich beschreibt einen auffallenden Befund bei den Tieren, bei denen sich die Injektionsstelle nicht geschlossen hatte, und es infolgedessen zur Infektion kam. Es bildete sich eine hochgradige lymphatische Hyperplasie aus, die fast ausschließlich durch Neubildung von Flemmingschen Sekundärknötchen bedingt war. Es handelte sich bei den knötchenförmigen Anhäufungen von lymphoidem Gewebe zuerst um Pseudosekundärknötchen, die ihren Ursprung teils aus den regressiv umgewandelten Sekundärknötchen und teils aus den neugebildeten soliden Knötchen nahmen. Erst auf der Höhe der lymphatischen Hyperplasie konnte er Flemmingsche Sekundärknötchen feststellen. Die soliden und Flemmingschen Sekundärknötchen entstanden dadurch, daß sich an bestimmten Stellen im lymphoiden Gewebe um Arteriolen und Kapillaren große Lymphocyten aus den undifferenzierten Mesenchymzellen entwickelten, die sich bei den ersteren sehr schnell in kleine Lymphocyten umwandelten, während sie sich bei den letzteren nur zu mittelgroßen Lymphocyten umbildeten. Die soliden Sekundärknötchen sind stets primäre Bildungen im Gewebe, die Flemmingschen Sekundärknötchen entstehen entweder primär im lymphoiden Gewebe oder sekundär in soliden Knötchen. Da Ehrich seine Versuche nicht direkt mit der Flemmingschen Theorie in Einklang bringen konnte, modifizierte er sie dahin, daß er sie nicht als ständig kleine lymphocytenbildende Orte, sondern gewissermaßen als Reservedepot an großen und mittelgroßen Lymphocyten auffaßte, die hier im Sinne einer Regeneration im Überschuß gebildet werden.

Bei der Durchsicht des in den letzten zwei Jahren durch Sektion oder Operation gewonnenen Materials fanden wir häufig typische Lymphknötchenbildungen in Organen, wo man sie normalerweise nicht oder nicht in so starker Ausbildung zu sehen gewohnt ist. Ich konnte in diesen neugebildeten Lymphknötchen zyklische Veränderungen feststellen, wie sie in den letzten Jahren an den in dem lymphatischen Gewebe normalerweise vorkommenden Sekun-

därknötchen beschrieben worden sind, und die dazu beigetragen haben, die Flemmingsche Auffassung der Keimzentren als Brutstätten von Lymphocyten zu erschüttern. Wir fanden typische Lymphknötchen in der Nierenbeckenschleimhaut, in der Gallenblasenwand, in der Uterusschleimhaut, in der Tubenwand und in der Blasenwand in der Nähe eines karzinomatös entarteten Fibroepithelioms

Ich lasse die Beschreibung der Präparate folgen:

Material: operativ gewonnene Niere.

Klinische Angaben: 32 Jahre alte Patientin erlitt 1930 infolge eines Unfalls einen Beckenbruch mit Harnröhrenzerreißung, in der Folge recidivierende Nierenbeckenentzündung und Ausbildung einer Pyonephrose, die 1934 eine operative Entfernung der rechten Niere notwendig machte.

Operationsbefund: ergibt eine stark geschrumpfte Niere. Der Nierendurchschnitt zeigt erweitertes Becken und erweiterte Kelche. Die Schleimhaut des Nierenbeckens und der Kelche ist gerötet.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt das Bild einer chronischen aszendierenden Pyelonephritis mit hochgradiger Nierenschrumpfung, hyaliner Entartung der Glomeruli und eigentümliche knötchenförmige Zellinfiltrate. Bei der genaueren histologischen Untersuchung ist die Nierenbeckenwand von einem dichten lymphoiden Gewebe durchsetzt, in dem subepithelial, in geringen Abständen voneinander gelegene, ringförmig um das Nierenbecken angeordnete, knötchenförmige Zellanhäufungen auffallen. Vereinzelt konnte ich ihr Vorkommen auch im Mark des Nierenparenchyms, nie in der Rinde, im Verlauf der Harnkanälchen feststellen. Diese Zellanhäufungen sind im allgemeinen scharf gegen das lymphoide Gewebe abgesetzt, nur wenige Knötchen zeigen einen Übergang in dasselbe, sind von sehr verschiedener Größe und von verschiedenem Aussehen. Die kleinsten Knötchen, nur aus kleinen Lymphocyten sich zusammensetzend, entsprechen durchaus den soliden, wie sie u. a. von Groll und Krampf beschrieben worden sind. Die sich vorfindenden verschieden großen Flemmingschen Keimzentren zeigen die bekannte cytologische Zusammensetzung, ein dichter Lympho-

cytenwall, dessen Dicke in den meisten Knötchen im umgekehrten Verhältnis zur Größe des Zentrums steht, begrenzt die zentrale Partie. Diffuse, fleckförmige Nekrosen in derselben lösen sich bei näherer Betrachtung in einzelne, wie agglutiniert beieinander liegende, in Degeneration begriffene Zellen auf. Das helle, vakuolenartige Protoplasma der Zellen ist schlecht gefärbt. Die Kernwand ist teils entrundet, teils schon zerstört, das Chromatingerüst nur durch feine Fädchen und Körnchen angedeutet. Zwischen diesen Nekrosen liegen wohlerhaltene große Zellen, teils rund, teils oval (sogen. Keimzentrumszellen) mit schmalem Protoplasmasaum und großem, bläschenförmigem Kern, der ein feines Chromatinnetz erkennen läßt und ein bis mehrere Nukleolen aufweist. Daneben finden sich spindelförmige Reticulumzellen, deren Protoplasmasausläufe in syncytialem Zusammenhang stehen. Morphologische Übergänge von den Reticulumzellen zu den Keimzentrumszellen beweisen ihre genetische Zusammengehörigkeit. Neben den aus dem Verbande gelösten Zellen mit noch erkennbaren protoplasmatischen Zellausläufen finden sich abgerundete Zellen, deren Kern schon eine aufgelockerte Chromatinstruktur zeigt. Vereinzelt liegen kleine Lymphocyten m Zentrum. „Tingible Körperchen“ in der Zelle deuten auf phagocytotische Vorgänge hin. Mitosen sind in wechselnder Zahl in den Reticulumzellen zu beobachten. In vereinzelten Zentren, in der Literatur als epitheloide beschrieben, sind die Zellen in konzentrischen Reihen epithelartig angeordnet, der Protoplasmasaum dieser Zellen hat ein charakteristisches gleichmäßig dichtes Aussehen. Von diesen epitheloiden Zentren finden sich Übergänge zu hyalinen Zentren, die aus, bei van Gieson rot gefärbten, strukturlosen Massen bestehen, und nur vereinzelte Kerne deuten auf ihre ehemalige Zellzusammensetzung hin. Als Auflösungsstadien sind Knötchen aufzufassen, deren wohlbegrenzte Form, an umschriebener Stelle zuerst, Übergänge ins lymphoide Gewebe erkennen läßt. Die Wand der in der Nähe gelegenen Kapillaren ist an begrenzter Stelle lymphocytär infiltriert und zeigt eine Einstülpung der Endothelschicht ins Lumen.

Das reticuläre Gerüst, durch Mallory-Färbung und nach der Silbermethode von Tibor-Pap dargestellt, ist in der Peripherie der Knötchen in mehr oder minder konzentrischen, durch feine Fäserchen verbundenen Bündeln angeordnet. Es steht mit der Kapillaradventitia wie mit dem Reticulum des umgebenden lymphoiden Gewebes in deutlichem Zusammenhang. Im Zentrum der Knötchen sind die vereinzelt vorkommenden Fasern dick und endwärts leicht gebogen und lassen keine eigentliche Netzstruktur mehr erkennen.

In allen Knötchen gelingt es zumindest in Serienschnitten immer die zugehörige Kapillare nachzuweisen. Auch den geraden Verlauf der Kapillaren und die dichotomische Gabelung derselben (von Albertini) konnte ich teilweise erkennen.

Bei einer zweiten untersuchten Niere haben wir wenig klinische Angaben. Der Patient litt seit längerer Zeit an einer intermittierenden Pyurie. Der Urin war nach Angabe des Hygienischen Institutes steril.

Mikroskopische Untersuchung: die operativ gewonnene Niere zeigte eine schwere eitrige Pyelitis mit polypösen entzündlichen und epithelialen Schleimhautwucherungen, in der Niere selbst finden sich nur vereinzelte kleinere Entzündungsherde. In der Nierenbeckenwand sind subepithelial zahlreiche lymphknötchenartige Einlagerungen nachweisbar, ein umgebendes lymphoides Gewebe wird vermißt. Solide Knötchen wechseln mit keimzentrumhaltigen ab, die hier wie im vorhergehenden Fall diffuse fleckförmige Nekrosen aufweisen. Zahlreiche Mitosen und phagocytotische Vorgänge sind in den Reticulumzellen zu erkennen.

Material: operativ gewonnene Gallenblase.

Klinische Angaben: die 55jährige Patientin klagt seit Jahren über Beschwerden in der Gallenblasengegend. In den letzten Monaten Gewichtsabnahme. Karzinomverdächtiger Allgemeinzustand.

Operationsbefund: ergibt als Inhalt der Gallenblase Steine und schleimigen Eiter.

Histologischer Befund: für Karzinom findet sich kein Anhaltspunkt. Die Gallenblase zeigt eine sklerosierende chronische Entzündung mit lymphknötchenartigen Bildungen in der Wand, sie sind analog wie in der Nierenbeckenschleimhaut scharf umgrenzt,

ringförmig, subepithelial, vereinzelt auch subserös gelagert und zeigen gelegentlich Neigung zu Konfluenz. Ein eigentliches lymphoides Grundgewebe fehlt. Neben soliden Knötchen finden sich Formen, die von Ehrich als Übergangszentren aufgefaßt worden sind, und die man wohl auch als reticuläre Zentren bezeichnen kann, da sie eine starke Proliferation der Reticulumzellen und -fasern erkennen lassen. Durch die Silberimprägnation der Fasern nach der Methode von Tibor-Pap wird der Aufbau des reticulären Gerüstes besonders deutlich. Die Beeinflussung der reticulären Struktur durch die Kapillaren ist nicht zu verkennen. Reticuläre Fasern sind in mehreren Lagen konzentrisch um dieselben angeordnet. Von dieser Kapillaradventitia aus durchziehen die Fasern reiserartig die Knötchen, um sich an der Peripherie zu konzentrischen, untereinander durch feine Faserausläufe verbundenen Lagen zu verdichten. Im allgemeinen ist das Zentrum sehr arm an Fasern, nur die peripherischen Schichten desselben lassen eine ganz zarte Netzstruktur erkennen. Dagegen ist in den sogen. reticulären Zentren eine deutliche maschenartige zentrale Netzanordnung vorhanden, häufig sind hier die Fasern verdickt, homogenisiert und sehen wie sklerosiert aus. Vereinzelte kleine Lymphocyten liegen in den Maschenräumen dieser reticulären Zentren.

Als besonderen Befund erwähne ich hyalinisierte Kapillaren in soliden Knötchen, und in zwei Knötchen in der Peripherie gelegene Nervenquerschnitte.

Material: Uterusamputationsstück.

Klinisch bestand der Verdacht auf Endometriose. Sonst keine Angaben vorhanden.

Histologische Untersuchung: die Cavumschleimhaut ist ausgesprochen entzündlich verdickt. Vereinzelte kleine hyalin-fbröse Myome finden sich unter ihr. Daneben sind Blutungen und Blutungsreste vorhanden. Die subepithelial gelegenen, nicht immer ganz scharf gegen das umgebende lymphoide Gewebe abgegrenzten, knötchenförmigen Zellanhäufungen sind als Flemmingsche Keimzentren anzusprechen. Der dichte Lymphocytenwall ist häufig nicht ganz ringförmig geschlossen, in einigen Knötchen reicht das Zentrum bis an die Peripherie. Die kleinen Lymphocyten sind gut erhalten, zeigen im Gegensatz zu den Zellen im Zentrum keine Degenerationserscheinungen. Die großen hellen Keimzentrumszellen mit meist nur

schmalem Protoplasmasaum und hellem, bläschenförmigem Kern weisen Zeichen des Untergangs auf, Kernwandhyperchromatose, teilweise Zerstörung der Kernwand, Auflockerung des Chromatingerüsts bis zum vollständigen Zerfall des Ganzen, sodaß man häufig nur noch Kerntrümmer untergegangener Zellen findet. Neben vereinzelten kleinen Lymphocyten liegen noch spindelförmige Reticulumzellen und Übergangsformen von diesen zu den Keimzentrumszellen im Zentrum. Daneben sind Zellen in mitotischer Teilung begriffen, die ich, da sie häufig noch Protoplasmaausläufe aufweisen, als Reticulumzellen ansprechen möchte. In fast allen Knötchen ist eine Kapillare aufzufinden, deren Endothelien z. T. geschwollen und in Degeneration begriffen sind. An manchen Stellen sieht man perikapillär größere wabige Zellen mit hellem Kern und feinem Chromatingerüst, die fast gleiches morphologisches Verhalten wie die Keimzentrumszellen erkennen lassen. In dem umgebendem lymphoiden Gewebe liegen in dem reticulären Grundnetz neben zahlreichen Lymphocyten zahlreiche Plasmazellen vom Marschalkoschen Typus. Mitosen sind in den Reticulumzellen nachweisbar.

Das reticuläre Gewebe der Knötchen zeigt keine Unterschiede im Aufbau gegenüber den anderen Präparaten. Nur ließ sich auch hier wieder feststellen, daß der zelluläre Charakter des Reticulums im Zentrum der Knötchen nicht immer gewahrt ist.

Materal: Abrasio.

Klinische Angaben: bei der 56jährigen Patientin bestehen noch regelmäßige starke menstruelle Blutungen. Palpationsbefund ergibt einen myomatösen Uterus.

Histologischer Befund: die Abrasio besteht aus umfangreichen Schleimhautstückchen. Die Drüsen der Schleimhaut sind stark proliferiert und liegen an einzelnen Stellen zwischen dem Muskelgewebe, das jedoch als Myometrium und nicht als myomatöse Geschwulstbildung anzusprechen ist. In der Nähe der Drüsen sind im Zwischengewebe umschriebene Rundzellinfiltrate, die nur aus kleinen Lymphocyten bestehen, ein reticuläres Grundnetz aufweisen und daher als Lymphknötchen anzusprechen sind. Keimzentren konnte ich nicht

nachweisen. An manchen Stellen sind zahlreiche kleine Lymphocyten an umschriebener Stelle unter der Basalmembran der Drüsen gelagert, die selbst häufig eingerissen ist. Das Reticulum steht in Verbindung mit der Basalmembran und sieht in den zentralen Teilen des Knötchens wie zerrissen aus. Die Fasern zeigen eine Wellung, die freien Enden derselben sind leicht umgebogen, sodaß der Eindruck entsteht, als ob die normalerweise in einer gewissen Spannung gehaltenen Fasern bei dem Wachstum der Knötchen zerrissen und zurückgeschnellt sind.

Material: Abrasio.

Klinischer Befund: die 39jährige Patientin leidet an einer Thyreotoxikose. Daneben bestehen unregelmäßige menstruelle Blutungen.

Klinische Diagnose: Endometritis haemorrhagica.

Histologische Untersuchung: die Abrasio besteht aus ziemlich umfangreichen Schleimhautstücken. Neben unregelmäßigen Wucherungen der Drüsen und ausgedehnten Blutungen im Zwischengewebe sind vereinzelte kleine lymphocytäre Zellansammlungen im Interstitium anzutreffen. Die letzteren stellen solide Knötchen dar und sind häufig in der Nähe der Drüsen gelagert. Die Basalmembran derselben ist teils abgehoben und zeigt Übergänge in das reticuläre Gerüst der Knötchen.

Material: durch Operation gewonnene Tube.

Keine klinischen Angaben vorhanden.

Mikroskopischer Befund: die Tuben zeigen eine schwere chronische eitrige Entzündung mit massenhaft Leukocyten und Plasmazellen. In den äußeren Wandschichten sind ringförmig innerhalb der Muskulatur um das Tubenlumen lymphknötchenartige Infiltrate angeordnet. Die Knötchen zeigen den funktionellen Zustand der reticulären Zentren, d. h. innerhalb eines stark gewucherten reticulären Gerüstes sind nur kleine Lymphocyten eingelagert. Keimzentrumszellen sind nicht festzustellen. Phagocytose findet von seiten der Reticulumzellen statt, die in einem deutlichen syncytialen Zusammenhang stehen.

Material: Blasentumor.

Klinische Angaben: der 44jährige Patient leidet seit einem Jahr an häufigen Harnblutungen.

Histologische Untersuchung: ergibt ein papilläres karzinomatösese Fibroepitheliom. In der Nähe des Geschwulstgewebes finden sich lymphknötchenartige Zellanhäufungen, die sich als Flemmingsche Keimzentren erweisen. Auch sind Blutungsreste in der Nähe derselben zu erkennen. Die Zellen der Zentren zeigen erhöhte phagocytotische Tätigkeit und sind z. T. in Degeneration begriffen. Hervorzuheben sind die reaktiven Veränderungen an den Kapillarendothelien analog wie an den Zentrumszellen. Das reticuläre Gerüst zeigt kein unterschiedliches Verhalten gegenüber den vorher beschriebenen Präparaten.

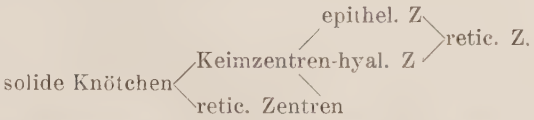
Die histologische Untersuchung dieser Lymphknötchen an Orten, an denen sie normalerweise nie oder selten vorkommen, ergibt also ein unterschiedliches morphologisches Verhalten derselben. Auf Grund der scharf umgrenzten Lymphocytenanhäufung innerhalb des charakteristisch angeordneten reticulären Grundgewebes der häufig, aber nicht immer nachweisbaren Flemmingschen Zentren sind sie als Lymphknötchen anzusprechen. Schon Flemming hatte hervorgehoben, und von Askanazy ist es wieder betont worden, daß für die Diagnose Lymphknötchen nicht unbedingt die Ausbildung eines Keimzentrums zu fordern ist.

Mit Aschoffschen rheumatischen Knötchen sind sie schon deshalb nicht zu verwechseln, da dieselben sich aus radiär oder fächerförmig gestellten großkernigen Zellen zusammensetzen, denen Lymphocyten und eosinophile Leukocyten beigemischt sind, und die sich häufig in mikroskopisch kleine Schwielen umwandeln, während die beschriebenen Knötchen sich schon mit bloßem Auge nachweisen lassen. Differentialdiagnostisch kommen noch die infektiösen Granulombildungen in Frage, insbesondere, da praktisch am wichtigsten, die Tuberkelknötchen. Bedenkt man aber, daß ein wichtiges Charakteristikum des Tuberkels die Gefäßlosigkeit im Gegensatz zu den Flemmingschen Knötchen ist, ferner, daß es nie gelingt, in den Lymphknötchen Riesenzellen nachzuweisen, was von allen Unter-

suchern ausnahmslos anerkannt wird, und auch die cytologische Zusammensetzung neben der reticulären Netzanordnung (die typische Netzkapselbildung in der Peripherie der Lymphknötchen und die Faserarmut der Zentren) bei vergleichender Betrachtung wesentliche Unterschiede aufweist, so wird es in den meisten Fällen keine Schwierigkeiten machen, die Differentialdiagnose zu stellen.

Die nur aus kleinen Lymphocyten bestehenden Knötchen sind als Ausgangspunkt der Entwicklungsreihe zu betrachten, sie sind immer die kleinsten, und man kann die Entstehung der Keimzentren aus ihnen durch Hineinwachsen der kapillären Adventitialzellen und durch die Wucherung und Ablösung der Reticulumzellen verfolgen. Daß die soliden Knötchen die primären sind, ist u. a. auch von Ehrich betont, nach diesem Autor sind sie auch entwicklungsgeschichtlich die jüngsten. Bei geringen, sich dauernd wiederholenden Reizen bilden sich durch starke reticuläre Wucherung die sogen. reticulären Zentren aus, die neben reticulären Elementen nur kleine Lymphocyten enthalten. Nordmann betont, daß die reticuläre Induration des lymphatischen Gewebes das Endstadium „des auf schwache resorptive Leistung beanspruchten Lymphknotens darstellt". Gelegentlich kann sich auch nach Untergang eines Flemmingschen Keimzentrums eine reticuläre zentrale Partie ausbilden. Die reticulären Formen sind als Übergangsstadien zu der endgültigen diffusen Auflösung ins umgebende Gewebe aufzufassen. Die kleinen Lymphocyten durchwandern dann häufig die Kapillarwände der in der Nähe gelegenen Kapillaren, wobei sich zuerst die Endothelschicht ins Lumen vorstülpt, bis endlich der endotheliale Verband gesprengt wird, und eine Abwanderung der Lymphocyten aus dem Gewebe stattfindet. So erklärt sich vielleicht auch die postinfektiöse Lymphocytose, da Naegeli bei infektiösen Erkrankungen wohl Neubildung von Lymphknötchen fand, aber erst nach Abklingen der Infektion und Rückbildung der Keimzentren eine Lymphocytose im Blut auftraten sah, ein Befund, der schon von Hellman ausgewertet wurde. Bei einer intensiveren Schädigung der Keimzentren kommt es zu Nekrosen, die zuerst fleckförmig, später diffus sind und zu einem allmählichen Untergang des Zentrums führen. Bei besonders starker Giftwirkung bilden

sich die epitheloid-hyalinen Zentren aus, aus denen wieder durch Zerfall und sekundäre Wucherung der retikulären Elemente Übergangsstadien hervorgehen können. So kann man sich die Entwicklungsreihe der Knötchen, wie sie sich aus unseren Präparaten ergibt, schematisch gefaßt, folgendermaßen denken:



Die Histogenese der lymphocytären Infiltrate bei chronischen Entzündungen und der lymphknötchenartigen Gebilde ist noch immer eine umstrittene. Während Schridde und andere an der hämatogenen Herkunft der Lymphocyten festhalten, glauben andere Forscher, ihre histiogene Natur für erwiesen halten zu müssen (Borst, Marchand, Herzog, Greggio u. a.). Die Auswanderung der Lymphocyten aus dem Blut ist in unseren Fällen schon aus dem Grunde nicht anzunehmen, da es nicht gelingt, Lymphocyten in solcher Anzahl im Lumen der Kapillaren nachzuweisen, wie es ihrem Vorkommen im Gewebe entsprechen würde. Wo ich Lymphocyten im Kapillarlumen fand, ist es in Kapillaren in der Nähe sich auflösender Knötchen, aber durch die Einstülpung der Endothelwand ins Lumen war der Charakter der Abwanderung der Lymphocten aus dem Gewebe zu erkennen. Die Entstehung aus Ribbertschen präexistierenden Lymphomen ist weder zu leugnen noch zu beweisen; aber die Möglichkeit der Entwicklung aus diesen ist gering, da wir weder über die Häufigkeit der Lymphome im Gewebe orientiert sind, noch es gelingt, Mitosen in den Zellen nachzuweisen. Ebenso ist die Entwicklung von großen Lymphocyten aus kleinen sehr umstritten, eine Möglichkeit, die nur von Maximow und teilweise auch von Downey und Weidenreich anerkannt wird. Bedenken wir aber die immer nachweisbare Gebundenheit der Lymphknötchen an die Kapillaren, die Wucherungsvorgänge an der Außenseite derselben in Gestalt einer Auflockerung der Kapillaradventitia, die Übergangsformen, die sich von diesen Adventitialzellen einerseits, von den Reticulumzellen andererseits zu den Keimzentrumszellen und von diesen zu den kleinen Lympho-

cyten nachweisen lassen, so werden wir nicht umhinkönnen, diesen Elementen bei der Entstehung der Lymphknötchen eine ausschlaggebende Bedeutung zuerkennen zu müssen, oder, um mit Hueck zu sprechen, haben wir in der zellig-faserigen Struktur der Kapillaradventitia und dem im fetalen Zustand verharrenden reticulären Gewebe ein auf jugendlicher Stufe mit allen hämatogenen Potenzen ausgestattetes Mesenchym zu suchen.

Die Funktion der Lymphknötchen in den lymphatischen Organen ist im wesentlichen durch zwei differente Auffassungen festgelegt, einerseits durch die Flemmingsche Auffassung der Sekundärknötchen als Hauptbildungsstätte für Lymphocyten, andererseits durch die Hellmansche Arbeitshypothese als Reaktionszentren gegen infektiöse Stoffe. Bei den in der Literatur als heterotopisch beschriebenen Lymphknötchen ist entweder nur über ihre abnorme Lage berichtet oder ihre Bedeutung nur in Hinblick auf ihr Vorkommen in einem bestimmten Organ beleuchtet. Es ist nie der Versuch unternommen, eine funktionelle Erklärung dieser Gebilde durch eine vergleichende Untersuchung an verschiedenen Organen zu gewinnen. Zehnder fand schon 1890 Lymphknötchen in dem kapselverbindenden Zwischengewebe krebsig zusammengeschmolzener Drüsen, ferner im Fettgewebe der Achselhöhle und in in Einschmelzung begriffenen Bubonen. Burckhardt berichtet über Lymphknötchenbildung in der Cutis, ferner über solche in der Umgebung gummös veränderter Hoden. Er hält sie im Zusammenhang mit der chronischen Entzündung für erklärt. Einen gleichzeitig vorhandenen allgemeinen Status lymphaticus konnte er nie feststellen; auch in unseren Fällen war keine Verbindung mit solchem zu eruieren. Ebenso ist auch von anderen Autoren kein gesetzmäßig gehäuftes Auftreten von Lymphknötchen bei Status lymphaticus gefunden worden. Die Bedeutung der Lymphknötchen im Knochenmark ist lange Zeit Gegenstand der Untersuchung gewesen. Oehme glaubt auf Grund von einem Fall bei einem rachitischen Kinde und gleichzeitigem Status lymphaticus die Lymphknötchen im Knochenmark mit letzterem in Verbindung bringen zu dürfen, obwohl er bei seinen Untersuchungen über Kombination von Status lymphaticus und Morbus Addisonii nie Lymphknöt-

chen im Knochenmark nachweisen konnte. Systematische Untersuchungen von Askanazy haben den Zusammenhang von Lymphknötchenbildung und Knochenmark mit Status lymphaticus in keiner Weise bestätigt. Mayer und Furuta lehnten die Beziehung zu irgendwelchen Stoffwechsel- oder Infektionskrankheiten ab, konnten aber in vier untersuchten Fällen von perniciöser Anämie Lymphknötchen im Knochenmark konstatieren. Bei den in der Nierenbeckenwand beschriebenen Lymphknötchen (Greggio, Runeberg, Jacoby, Levin) ist ein chronischer allgemeiner Reiz als Entstehungsursache von diesen Autoren angenommen worden. So gelang es Levin, durch Erzeugung einer aseptischen Entzündung durch Einlegung von sterilen Fremdkörpern in das Nierenbecken lymphatische Reaktion an Niere und Harnwegen hervorzurufen, zur Entstehung derselben bedurfte es der Versuchsdauer von mindestens einem Monat.

In der Uterusschleimhaut sind die Lymphknötchen von älteren Autoren als sicheres Kriterium für die Diagnose Endometritis verwandt worden. Adler hat sie später als häufigen Befund in der normalen Uterusschleimhaut beschrieben. Mönch nahm einen Zusammenhang mit der Proliferationsphase der Uterusschleimhaut an, da er ein gehäuftes Auftreten von Lymphknötchen in dieser Zeit fand.

Über die Bedeutung der Lymphknötchen in der Tubenwand weiß Gutt bei dem seltenen Vorkommen (bei 181 untersuchten Fällen fand er in 2 Fällen Lymphknötchenbildung) nichts Genaueres anzugeben. Lymphknötchen in der chronisch entzündlichen Gallenblasenwand sind nur von Hanser beschrieben.

Was nun die Bedeutung der in unsern Fällen gefundenen Lymphknötchen anbelangt, so will ich zuerst versuchen, sie im Hinblick auf die Theorie Flemmings zu beleuchten. Für Flemming war die wesentlichste Stütze seiner Auffassung die zahlreichen Mitosen in den Keimzentrumszellen, ein Befund, den ich auch in den Keimzentren erheben konnte, wenn auch lange nicht in so großer Zahl. Auch vereinzelte Übergangsformen von den Keimzentrumszellen zu kleinen Lymphocyten konnte ich nachweisen. Aber dieselben konnte ich neben in mitotischer Teilung begriffenen Zellen im umgebenden

lymphoiden Gewebe in der Nierenbeckenschleimhaut mindestens ebenso häufig finden, ein Befund, der sehr gegen die Auffassung der Lymphknötchen als alleinige Bildungsstätte der Lymphocyten spricht. Auch die von Marchand zuerst betonte scharfe Abgrenzung des Lymphocytenwalls gegen das Zentrum war auch in unseren Präparaten regelmäßig zu beobachten. Wo eine tatsächliche Vermischung der Keimzentrumszellen mit kleinen Lymphocyten stattfand, war dieser Befund durch die sekundäre Entstehung der Keimzentren in den soliden Knötchen zu erklären. Die Keimzentrumszellen drängten dann durch ihr zentrales Wachstum die kleinen Lymphocyten zur Peripherie. Auch das von Hellman hervorgehobene umgekehrte Größenverhältnis von Lymphocytenwall und Keimzentrum konnte ich nur bestätigen. Im übrigen verweise ich auf die Hellmansche Kritik der Flemmingschen Theorie. Auf Grund der Mitosen und der geringen Übergangsformen halte ich es jedoch für erwiesen, daß die Keimzentrumszellen fähig sind, Lymphocyten zu produzieren, glaube aber, daß die Ursache der Entstehung und die Funktion der Knötchen in unseren Fällen mehr auf die Auffassung Hellmans hinweist. Das Gemeinsame in unsern Fällen ist entweder der chronisch entzündliche Zustand des Organs oder die vorhandenen Zeichen eines Gewebsuntergangs mit Blutungsresten. Daneben haben wir klinische Angaben über den recidivierenden Charakter der Entzündung in den meisten Fällen, zum mindesten über das längere Bestehen der Erkrankung. Diese Tatsachen lassen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Knötchen und einem chronischen Reiz vermuten. Auch Levin konnte bei seinen experimentellen Untersuchungen erst bei einer Versuchsdauer von 1 Monat eine lymphatische Raktion in der Nierenbeckenschleimhaut feststellen. Die ringförmige, ja wallartige Lagerung der Lymphknötchen unter den geschädigten Schleimhäuten deutet direkt auf eine zweckmäßige Abwehrfunktion hin. Ebenso stützen die phagocytotischen Vorgänge in den Zentren die Auffassung derselben als Reaktionszentren. Von Bedeutung sind die Beobachtungen von Siegmund, der unter Reizkörperwirkung von Serum, Caseosan, Pepton und anderen Eiweißstoffen eine durch erhöhte Resorption bedingte Aktivierung mesenchymati-

scher Zellen fand, die sich nicht nur auf die Endothelien der Blutbahn beschränkte, sondern auch eine Neubildung von pluripotenten Keimlagern in der Nachbarschaft der Blutgefäße zur Folge hatte, die sowohl in der Richtung lymphatisch-plasmazellulärer wie myeloider Elemente entwicklungsfähig war. Die Einwirkung von Eiweiß, insbesondere Caseosan, rief lymphocytäre Proliferation, die von Cholesterin endotheliale Wucherungen hervor. Bei aktiver Immunisierung von Kaninchen gegen Paratyphus B erzielten Hellman und White Vergrößerung der Milz, bedingt durch sehr kräftige Zunahme der Sekundärknötchen. In Analogie zu diesen Befunden schließe ich, daß in unseren Fällen eine gesteigerte Resorption von untergehendem Gewebe und von Entzündungsprodukten den chronischen Reiz zur Entstehung der Lymphknötchen abgibt und daß je nach Beanspruchung der Zentren durch die jeweilige Stärke dieses Reizes die verschiedenen Funktionszustände der Knötchenzentren bedingt sind. Aus der Tatsache, daß die phagocytotischen und degenerativen Vorgänge im wesentlichen auf die Zentren beschränkt sind und nicht das lymphoide Gewebe treffen, folgere ich, daß wir in ihnen lokalisierte Vernichtungszentren für Toxine zu suchen haben. In Hinsicht auf das isolierte Neuauftreten von Knötchen im chronisch entzündeten Organ halte ich die Annahme Hellmans, daß die Lymphknötchen Stützorgane, bezogen auf den ganzen menschlichen Körper, darstellen, für unsere Fälle nicht gegeben, ohne damit leugnen zu wollen, daß die dauernd vorhandenen Lymphknötchen, besonders die Malpighischen Körperchen der Milz, nicht eine ganzheitsbezogene Funktion haben, aber auch die von von Albertini angenommene Schutzfunktion gegenüber dem lymphoiden Gewebe kann ich nicht annehmen, da ich Lymphknötchen außerhalb eines lymphoiden Gewebes nachweisen konnte. Ich glaube vielmehr, annehmen zu dürfen, daß die Schutzfunktion der Zentren in einem Organschutz besteht, und zwar ist sie im wesentlichen an die großen Lymphocyten der Zentren gebunden, deren wechselndes morphologisches Aussehen Ausdruck ihres jeweiligen funktionellen Zustandes ist.

Im speziellen Fall der Lymphknötchenbildung in der Uterusschleimhaut ist noch zu sagen, daß der von Mönch angenommene ur-

sächliche Zusammenhang mit der Proliferationsphase dahin zu erklären ist, daß erst gewisse Zeit nach dem menstruellen Untergang der Schleimhaut es zur Ausbildung von Lymphknötchen kommt.

In der Nierenbeckenschleimhaut hat das Auftreten dieser Lymphknötchenbildungen zur Aufstellung eines eigenen Krankheitsbildes geführt, der Pyelitis nodularis. Dies erscheint nicht gerechtfertigt, da die Lymphknötchen nach den vorhergehenden Erörterungen nur Reaktionszentren darstellen und nicht der pathologisch-anatomische Ausdruck einer bestimmten Krankheit sind.

ZUSAMMENFASSUNG:

Ich berichtete über das heterotopische Vorkommen von zahlreichen Lymphknötchen in verschiedenen funktionellen Zuständen, die ich in genetischem Zusammenhang mit den Adventitialzellen der kleinen Gefäße brachte. Funktionell sehe ich in ihnen Reaktionszentren, Schutzorgane entstanden auf einen unspezifischen toxischen Reiz zum Schutze des jeweiligen Organs.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Ceelen für die Übernahme der Arbeit und gütige Unterstützung zu danken.

SCHRIFTTUM.

Adler, L.-Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. IV, 1928.

von Albertini, A.: Die Flemmingschen Keimzentren. Zieglers Beiträge. Bd. 86, 1931.

Aschoff, L.: Die lymphatischen Organe. Med. Kl. 1926. Beiheft I.

Askanazy, M.: Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark. Virch. Arch. Bd. 220, 1915.

Baumgarten, P.: Experimentelle u. pathol.-anat. Untersuchungen über Tuberkulose. Z. f. klin. Med. Bd. Bd. IX, 1886.

Borst, M.: Chron. Entzündg. u. path. Organisation. Ergebn. der allgem. Path. u. path. Anat. 4. Jg. 1897.

Bulloch u. Schmorl: Über Lymphdrüsenerkrankung bei epidemischer Diphtherie. Zieglers Beitr. Bd. 16, 1894.

Burckhardt, L.: Zur Frage der Follikel- und Keimzentrumsbildung in der Haut. Frkf. Zs. f. Pathol. Bd. VI, 1911.

Czermack, N.: Einige Ergebnisse über die Entwicklg. u. Zusammensetzung u. Funktion der Lymphknötchen der Darmwand. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 42, 1893.

Downey, H. und Weidenreich, F.: Über die Bildg. der Lymphocyten in Lymphdrüsen und Milz. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 80, 1912.

Ehrich, W.: Studien über das lymphatische Gewebe mit bes. Berücksichtigung der Lymphopoese und der Histogenese der Sekundärknötchen, ihres Schicksals u. ihrer Bedeutung. Ziegl. Beitr. Bd. 86, 1931.

Flemming, W.: Studien über Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24, 1885.

Goßmann, H. P.: Zur Morphol. der Lymphknoten u. ihrer Beziehg. zur Funktion. Virch. Arch. Bd. 272, 1929.

Greggio, E.: Über die heteroplastische Produktion lymphoiden Gewebes. Frankf. Zs. f. Path. Bd. 13, 1913.

Groll, H. und Krampf, F.: Involutionsvorgänge an den Milzfollikeln. Zentralbl. f. Path. Bd. 31, 1920/21.

Gutt, J.: Über Lymphfollikelbildg. i. d. menschl. Tube. Referat Z. Bl. für Path. Bd. XXVIII, 1917, S. 268.

Hanser, R.: Im Handbuch der spez. pathol. Anat. u. Histologie. Bd. V, 2 1929, S. 785.

Hedinger, E.: Über die Kombination von Morbus Addisonii mit Status lymphaticus. Frankf. Zs. f. Path. Bd. I, 1907.

Heiberg, K. H.: Das Aussehen u. d. Funktion der Keimzentren des adenoiden Gewebes. Virch. Arch. Bd. 240, 1923.

— Über das Aussehen des Tonsillargewebes u. die quantitative Verteilung seiner Bestandteile bei u. nach akuter Entzündung, sowie bei lebhaftester Funktion. Virch. Arch. Bd. 253, 1924.

Heimann, P.: Über Veränderungen des lymphat. Gewebes des Wurmfortsatzes und im allgem. Virch. Arch. Bd. 258, 1925.

Heineke, H.: Experimentelle Untersuchungen über d. Einwirkg. der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitt. aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir. Bd. XIV, 1905.

Hellman, T.: Studien über das lymphoide Gewebe. Ziegl. Beitr. Bd. 68, 1921.

— und White, G.: Das Verhalten des lymphat. Gewebes während eines Immunisiergsprozesses. Virch. Arch. Bd. 278, 1930.

Herzog, G.: Experiment. Untersuchgen. üb. d. Einheilg. von Fremdkörpern. Ziegl. Beitr. Bd. 61, 1916.

— Über d. Bedeutg. der Gefäßwandzellen i. d. Path. Kli. Wo. Bd. II, 1923, S. 684 und 730.

Heudorfer, K.: Über den Bau der Lymphdrüsen. Z. d. Anat. Bd. 61, 1921, S. 365.

Hueck, W.: Über das Mesenchym. Ziegl. Beitr. Bd. 66, 1920.

Iseli, O.: Die Arsenschädigg. der keimzentrenlosen lymphatischen Gewebe. Virch. Arch. Bd. 86, 1931.

Jacoby, M.: Über lymphopoetische Gewebsreaktionen an Nieren, an Harnorganen u. ihre Beziehgen. zu lokalen Entzündungsprozessen. Verhandlung. der dtsch. Ges. Urol. 1926, S. 135.

Joest, E. und Emshoff, E.: Studien üb. d. Histogenese des Lymphdrüsentuberkels u. d. Frühstadien der Lymphdrüsentuberkulose. Virch. Arch. Bd. 216, 1912.

Kuczynski: Edwin Goldmanns Untersuchgen. üb. zelluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses. Virch. Arch. 239, 1922.

Lewin, H.: Über d. experiment. Erzeugg. lymphatischer Reaktionen an Nieren u. Nierenbecken u. ihre Beziehgen. zu lokalen Entzündungsprozessen. Z. Urol. Bd. 21, 1927, S. 261.

Marchand, F.: Über d. Herkunft d. Lymphocyt. u. ihre Schicksale bei der Entzündg. Verhandl. der deutsch. path. Ges. Bd. 16, 1913, Seite 5.

— Über die Veränderungen des Fettgewebes nach Transplantation in einen Gehirndefekt, mit Berücksichtigg. der Regeneration dess. u. der kleinzell. Infiltration des Bindegewebes. Ziegl. Beitr. Bd. 66, 1920.

Maximow, A.: Bindegewebe u. blutbildende Gewebe. Hdb. d. mikr. Anat. des Menschen. Bd. II, 1. 1927, S. 197.

— Über undifferenzierte Blutzellen u. mesenchymale Keimlager im erwachsenen Organismus. Kli. Wo. Nov. 1926.

Mayer, E. und Furuta, S.: Zur Frage der Lymphknötchen im menschl. Knochenmark. Virch. Arch. Bd. 253, 1924.

Mönch: Über Rundzellknötchen im Endometrium. Arch. f. Gyn. Bd. CVIII, 2/3, 1918.

Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. A. 1931. 132.

Nordmann, M.: Studien an Lymphknoten bei akuten u. chron. Allgemeininfektionen. Virch. Arch. Bd. 267, 1928.

Oehme: Lymphfollikel im kindl. Knochenmark. Münch. Med. Wochenschr. 1909.

Orsós: Das Bindegewebsgerüst im normalen u. pathol. Zustand. Ziegl. Beitr. Bd. 75, 1926.

Ribbert, H.: Beitr. zur Entzündg. Virch. Arch. Bd. 150, 1897.

— Über Regeneration u. Entzündg. der Lymphdrüsen. Ziegl. Beitr. Bd. 6.

— Über die Pyelonephritis. Virch. Arch. Bd. 22, 1915.

Rößle, R. und Yoshida, P.: Das Gitterfasergerüst der Lymphdrüsen unter normal. u. path. Verhältnissen. Ziegl. Beitr. Bd. 45, 1919.

Runeberg, B.: Über Lymphfollikel i. d. Schleimhaut des Nierenbeckens. Acta chir. Scand. Bd. 58, 1924, S. 81.

Schridde: Die blutbereitenden Organe. Aschoffs Lehrbuch der Path. u. Physiol. Bd. II.

Siegmund, H.: Reizkörpertherapie u. aktives mesenchymat. Gewebe. Münch. med. Wochenschr. 1923.

Sternberg, K.: Über d. Rolle der Lymphocyten bei d. chron. infektiösen Entzündgen. Verhandl. d. dtsch. path. Gesellsch. 1913. 16. Tagg.

Wätjen: Zur Keimzentrumsfrage. Verh. d. dtsch. path. Ges. 1925, S. 376.

Zanaty, H. F.: Weitere Untersuchgen. z. medullären Lymphadenose. Virch. Arch. Bd. 294, 1935.

Zehnder: Über regenerative Neubildg. der Lymphdrüsen. Virch. Arch. Bd. 120, 1890.

LEBENSLAUF.

Am 29. April 1910 wurde ich, Charlotte Melches, in Neustadt geboren. Nach Besuch der Volksschule kam ich auf die Luisenschule in Essen und erhielt dort 1930 das Zeugnis der Reife. Anschließend studierte ich in Bonn und Königsberg Medizin und bestand 1932 in Bonn die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich in Berlin und Bonn und legte im Sommersemester 1936 in Bonn das ärztliche Staatsexamen ab.